

DOCKET NO. MUR-027-USA-PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:
K. INOUE, et al.

Serial No.: Corresponding to PCT/JP00/00850
filed February 16, 2000

Filed: Concurrently Herewith

For: Device For Iontophoresis

CLAIM FOR PRIORITY

Honorable Commissioner of
Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

#3

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Japan is hereby requested for the above identified application and the priority provided in 35 U.S.C. 365 is hereby claimed:

Japanese patent application No. 11/45696 filed February 24, 1999.

In support of this claim, a certified copy of said original foreign application was filed with the International Bureau on April 7, 2000 as evidenced by form PCT/IB/304, which is attached.

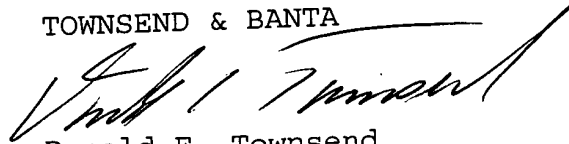
It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. 365 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these documents.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DOCKET NO. MUR-027-USA-PCT

Respectfully submitted,

TOWNSEND & BANTA



Donald E. Townsend
Reg. No. 22,069

TOWNSEND & BANTA
1225 Eye Street, N.W.
Suite 500
Washington, D.C. 20005
(202) 682-4727

Date: August 13, 2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

16.02.00

E.k.v

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 2月24日

REC'D 07 APR 2000

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第045696号

WIPO PCT

出 願 人
Applicant (s):

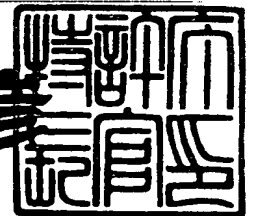
久光製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3019049

【書類名】 特許願

【整理番号】 HM990003

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61N 1/30

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 井上 和隆

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 安達 博敏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 前田 浩幸

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 肥後 成人

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090583

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 清

【選任した代理人】

【識別番号】 100098110

【弁理士】

【氏名又は名称】 村山 みどり

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051035

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 イオントフォレーシス用デバイス

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 経皮または経粘膜に薬物を供給するイオントフォレーシス装置に用いるデバイスであって、経皮または経粘膜に蓄積された電気容量を検出する第 1 の手段と、第 1 の手段の検出出力に基づいて経皮または経粘膜への電流の導通状態を把握する第 2 の手段とを備えたことを特徴とするイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項 2】 第 1 の手段が、経皮または経粘膜を流れる無効電流の検出回路であることを特徴とする請求項 1 記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項 3】 第 1 の手段が、経皮または経粘膜に生じた残存電圧の検出回路であることを特徴とする請求項 1 記載のイオントフォレーシス用デバイス。

【請求項 4】 経皮または経粘膜に蓄積された電気容量を検出することにより経皮または経粘膜への電流の導通状態を把握することを特徴とするイオントフォレーシス装置の動作把握方法。

【請求項 5】 前記電気容量の検出が、経皮または経粘膜を流れる無効電流を検出することにより行われることを特徴とする請求項 4 記載のイオントフォレーシス装置の動作把握方法。

【請求項 6】 前記電気容量の検出が、経皮または経粘膜に生じた残存電圧を検出することにより行われることを特徴とする請求項 4 記載のイオントフォレーシス装置の動作把握方法。

【請求項 7】 薬物を保持するイオントフォレーシス用製剤と、前記製剤から経皮または経粘膜に薬物を供給するために電氣的出力を発生する手段及び経皮または経粘膜の電気容量に関係する値を検出することにより経皮または経粘膜への電氣的出力の導通が正常または異常であることを判断する手段を有するイオントフォレーシス用デバイスとを備えたことを特徴とするイオントフォレーシス装置。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経皮または経粘膜に適用するイオントフォレーシス装置に用いるデバイスに関する。

【0002】

【従来の技術】

イオントフォレーシス (Iontophoresis) は電氣を用いた経皮吸収促進システムであり、その原理は、主に電流を導通させることにより生じる電界中を、正にチャージした分子が陽極から陰極へ、負にチャージした分子が陰極から陽極へ移動する力に基づいて、薬物分子の皮膚バリエー透過を促進させるものである。〔ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース (Journal of Controlled Release) 18巻、1992年、213-220頁；アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビュー (Advanced Drug Delivery Review) 9巻、1992年、119頁；ファルマシューティカル・リサーチ (Pharmaceutical Research) 3巻、1986年、318-326頁参照〕

【0003】

従来、イオントフォレーシスを使用する際、分子（薬物を含む）移動が正常に行われているかどうかを確認する手段として、例えば、Motion Control, Inc. 社製のイオントフォレーシス装置では、直流印加時の出力電圧に対する出力電流の値を測定する方法がとられている。そして、その値が一定値以下の場合には異常と判断し、出力電圧の印加を停止する。しかし、この方法では、通電初期の人体負荷が低電圧において数MΩ～数十MΩにおよぶこともあり、導通・非導通の把握が困難であることから、通電初期に比較的高い電圧を印加することにより導通・非導通を把握している。

【0004】

また、国際公開番号WO96/17651号に係る明細書には、通電開始時に経皮を一定時間水和させたのち電流値の測定を開始し、この測定した電流値が所定範囲外であるときに出力を停止する装置が開示されている。また、それに関連する技術として、国際公開番号WO88/08729号に係る明細書には、過電

流に対して電流の供給を終了する装置が開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

これらの装置のように、導通把握手段として用いられる直流のインピーダンスは、個人差が大きいこと、インピーダンスが高いうえ低電圧ではさらに高くなること、あるいは経皮の水和状態に大きく左右されることなどの問題点があり、従来、イオントフォレーシスの導通を検出する上では十分な精度を得るに至っていない。

【0006】

また、上記問題点を解決する試みとして、例えば通電初期に高い出力電圧を印加すること、あるいは経皮を十分水和してインピーダンスの検出感度を鋭敏にすることなどの方法が考えられるが、これらの方法では、使用者に不快感を与えてしまうこと、あるいは十分に水和するまで電流の導通状態を把握できないことなどの新たな問題を生じる。

【0007】

従って本発明の目的は、上述のような問題点を解決し、導通状態の把握を高精度に行い得るイオントフォレーシス用デバイスを提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記目的を達成するために鋭意検討を行ってきた。その結果、経皮または経粘膜に存在する電気容量に着目し、そこに蓄積された電気容量を流れる電流（無効電流）、または電気容量に蓄積された電荷（残存電圧）を検出することにより導通状態の把握を高精度に行い得ることを見い出して、本発明を完成したものである。本発明では、イオントフォレーシスの経皮適用部分の完全な脱落、端子接続不良または電極の亀裂などによる導通不良ばかりでなく、経皮適用状態を把握することも可能となる。

【0009】

本発明に係るイオントフォレーシス用デバイスは、経皮または経粘膜に蓄積された電気容量を検出する第1の手段と、第1の手段の検出出力に基づいて経皮ま

たは経粘膜への電流の導通状態を把握する第2の手段とを備えて構成される。ここで第1の手段としては、例えば、経皮または経粘膜を流れる無効電流の検出回路、あるいは経皮または経粘膜に生じた残存電圧の検出回路等を用いることができる。無効電流の検出回路を用いる場合には、印加電圧を交流波、矩形波、直流に矩形波を重ねた波形、または直流に交流波を重ねた波形とし、残存電圧の検出回路を用いる場合には、印加電圧を間欠波とする。

【0010】

本発明に係るイオントフォレーシス装置の動作把握方法は、経皮または経粘膜に蓄積された電気容量を検出することにより経皮または経粘膜への電流の導通状態を把握するものである。ここで電気容量の検出は、例えば経皮または経粘膜を流れる無効電流を検出することにより、あるいは経皮または経粘膜に生じた残存電圧を検出することにより行われる。

【0011】

本発明に係るイオントフォレーシス装置は、薬物を保持するイオントフォレーシス用製剤と、前記製剤から経皮または経粘膜に薬物を供給するために電気的出力を発生する手段及び経皮または経粘膜の電気容量に関係する値を検出することにより経皮または経粘膜への電気的出力の導通が正常または異常であることを判断する手段を有するイオントフォレーシス用デバイスとを備えて構成される。

このように構成することにより、イオントフォレーシス装置の導通状態の把握を高精度に行うことができる。

【0012】

【発明の実施の形態】

図1は、本発明に係るイオントフォレーシス装置の一例を示す断面概念図である。本装置は、図示のとおり、薬物を保持するイオントフォレーシス用製剤80と、この製剤から経皮または経粘膜に薬物を供給するために電気的出力を発生する電源装置としてのイオントフォレーシス用デバイス90とを備える。ここで製剤80は、絶縁性基材1、薬剤溜め側電極2、電解質溜め側電極3、薬剤溜め4、電解質溜め5、及びデバイス90を製剤80に着脱可能に取り付けるためのタブ6A、6Bから構成される。タブ6A、6Bは電極2、3にそれぞれ接続され

ている。またデバイス90は、後述するように、経皮または経粘膜の電気容量に関係する値を検出することにより経皮または経粘膜への電氣的出力の導通が正常又は異常であることを判断する回路を有するものである。

【0013】

本発明に係るイオントフォレーシス装置は、通常使用される装置であれば特に限定されない。すなわち、電源装置、電極、少なくとも一つの薬剤溜め及び電解質溜め（薬剤溜めが2以上ある場合には、電解質溜めはなくともよい）から構成される。ここで薬剤溜めや電解質溜めは、例えば皮膚や経粘膜に直接または間接的に貼着することも可能である。

【0014】

イオントフォレーシス装置を使用すると、経皮または経粘膜には電荷が蓄積される。ここでは、これを経皮または経粘膜の電気容量という。この経皮等の電気容量は、例えば、薬剤溜め及び電解質溜めが経皮等に十分に密着していない場合に、無効電流および皮膚に蓄積される電荷（残存電圧の時定数を決める要素）を減少させる。このような場合には、出力電圧に対して、無効電流が所定値に達しない状態、あるいは残存電圧が所定値に達しない状態が生ずることとなる。従って、この無効電流または残存電圧を検出することにより、イオントフォレーシス装置の電流導通状態を精度よく且つ瞬時に把握でき、これに基づいて異常の回避を行うことが可能となる。

【0015】

また、皮膚の損傷、薬剤溜め側電極と電解質側電極の製造時における導電性ペーストの印刷不良による回路の短絡、または発汗等に起因する回路の短絡等が生じたときには、直流のインピーダンスが顕著に低下し、直流電流が所定値を越える状態となる。従って、このような状態の把握は、従来のように、直流のインピーダンスを検出することにより行うことができる。

【0016】

経皮または経粘膜に係る電気容量（以下、容量）のインピーダンスについては、例えば「医用電子と生体工学」、第11巻、第5号、337頁～343頁に記載されている。これによると、約9mm（0.64cm²）の電極を用い、経皮

を 30 分間以上水和し、所定時間電流を印加した後の経皮のインピーダンスは、測定の結果、10 kHz の交流では約 1.8 k Ω (R_p : 4 k Ω 、 C_p : 0.008 μ F として算出) であり、100 kHz の交流では約 0.36 k Ω (R_p : 0.4 k Ω 、 C_p : 0.002 μ F として算出) であるとされる。ここで、 R_p は皮膚インピーダンスの等価回路における抵抗分、 C_p は容量分である。この交流における容量のインピーダンスを流れる電流を測定するのが、無効電流の検出である。

【0017】

また、直流における生体の時定数は、およそ 6 ms (R_p : 100 k Ω 、 C_p : 0.06 μ F として算出) であるのに対して、負荷が接続されていない時には容量が存在しないことになり、時定数も不定となるが、回路内に例えば 100 k Ω ~ 1 M Ω の放電用抵抗を用いることで 0 ms となる。この時定数の違いを検出するのが、残存電圧の検出である。

【0018】

イオントフォレーシス用デバイスに、交流波、矩形波、直流に矩形波を重ねた波形、または直流に交流波を重ねた波形を用いた時は、その波形の交流成分により、交流が正の時には皮膚の容量に電流が蓄積され、交流が負の時には皮膚の容量から電流が放電される。このような蓄積や放電を繰り返すことで皮膚に流れる無効電流を検出する。

【0019】

また、間欠通電を用いた時は、出力の導通により皮膚の容量に電荷（電圧）が蓄積され、出力遮断時にも皮膚の容量にこのような電荷が残存して電圧を生じるため、この残存電圧を検出する。

イオントフォレーシス装置の導通状態を把握するためには、無効電流及び残存電圧のうちのいずれか一方を検出すれば十分である。

さらに、本発明のイオントフォレーシス用デバイスにおいては、無効電流もしくは残存電圧の検出により導通状態の異常を検出した時には、使用者に異常を検出したことを知らせる発光ダイオード（LED）またはブザー等の表示機能および出力を調整または停止する機能を付加することも可能である。

【0020】

図3は、皮膚の容量によって生じる無効電流を検出するための出力電流検出回路の一例を示す図である。本例では周波数成分を重畳した出力波形を用いる。図において、7Bは陰極側出力端子、8Bは電流検出用固定抵抗、9Bは回路グラウンド、10Bは電圧比較器、11Bは電圧比較器からの出力信号、12は電流蓄積用コンデンサ、13は放電用固定抵抗、14はアナログスイッチである。

図4(a)～(d)は、それぞれ各部の電圧波形または電流波形を示す図である。同図(a)に示すように、周波数が10kHz、デューティが50%の矩形波15を出力に用いた場合、陰極側出力端子7Bからの電流は固定抵抗8Bにより、同図(b)のような出力電流波形16に変換される。その出力電流波形16を出力に同期したアナログスイッチ14で、同図(c)のように正の電流波形17のみを次段のコンデンサ12に送出するとともに平滑化すると、同図(d)のような出力電流信号18が生成される。

【0021】

電圧比較器10Bは、皮膚または粘膜を流れる無効電流を示す出力電流信号18と、無効電流の下限值に相当する電圧値に予め調整されたスレッシュホールドレベルSLとを比較することにより、無効電流有無の検出を行う。出力電流信号18がスレッシュホールドレベルSLより高い時には、電圧比較器10Bからの出力信号11Bとして“H”を出力し、制御回路へ導通状態が正常であることを知らせる。これに対して、出力電流信号18がスレッシュホールドレベルSLより低い時には、電圧比較器10Bからの出力信号11Bとして“L”を出力し、制御回路へ導通状態に何らかの異常があることを知らせる。

【0022】

ここで、スレッシュホールドレベルの設定値は、導通・不導通を検出するのであれば低電圧においても検出可能なように、例えば無効電流0.01～10mA、好ましくは0.1～1mAに相当する電圧値に設定すればよい。また、密着不良の検出を行うのであれば、D/Aコンバーターを用いて、適用する製剤面積および出力電圧に応じてスレッシュホールドレベルを可変する。または、電圧比較器10BをA/Dコンバーターに変更し、出力電圧などによって検出条件を変更する。さ

らに、電圧比較器 1 0 B の前段などに電圧増幅回路を追加して出力信号 1 8 を増幅してもよく、スレッシュホールドレベルを出力電圧のフィードバック信号とすることで出力電圧に比例した電圧値となるようにしてもよい。

無効電流の検出には、好ましくは、正の電流成分を検出するサンプルホールド回路を用いるとよい。また、必ずしも無効電流のみを検出することではなく、薬物を投与するための電流を含めて検出してもよいし、無効電流の一部を検出するようにしてもよい。更に、直流電流を検出する機能を設けてもよい。

【0023】

図 5 は、皮膚（負荷）に生じた残存電圧を検出するための残存電圧検出回路の一例を示す図である。本例では間欠通電を用いる。図において、19 は出力部回路、20 はアナログスイッチ、21 は出力端子 A、22 は出力端子 B、23 は放電用固定抵抗、24 は電圧比較器への出力信号、25 は電圧比較器、26、27 は電圧調整用固定抵抗、28 は電圧比較器からの出力信号である。

図 6 は出力端子両端の電圧波形を示す図である。図において、電圧波形 29 は負荷が出力端子の両端に接続された時の出力端子両端の波形であり、電圧波形 30 は負荷が出力端子の両端に接続されていない時の出力端子両端の波形である。

【0024】

出力部回路 19 からの直流の出力電圧は通常、アナログスイッチ 20 を介して出力端子 21 へ送出される。そして、残存電圧の検出を行うときには、制御回路からの信号に基づいてアナログスイッチ 20 を非導通状態とする。そして、出力端子 21 への出力電圧の送出が遮断された時の出力信号 24 と、出力部回路 19 からの出力電圧を固定抵抗 26、27 で分圧することにより生成したスレッシュホールドレベルとを電圧比較器 25 で比較する。その結果、皮膚または粘膜に蓄積された残存電圧を示す出力信号 24 の電圧がスレッシュホールドレベルより高い時には、電圧比較器 25 からの出力信号 28 として“H”を出力し、導通状態が正常であることを制御回路に知らせる。逆に、出力信号 24 の電圧がスレッシュホールドレベルより低い時には、電圧比較器 25 からの出力信号 28 として“L”を出力し、導通状態に何らかの異常があることを制御回路に知らせる。

【0025】

ここで、固定抵抗 23 は、アナログスイッチ 20 が非導通状態かつ無負荷時に出力端子 21 が開放状態となるのを防止し、またアナログスイッチ 20 が非導通状態かつ負荷時に出力端子 21 の残存電圧を任意の時定数で放電させるために設けられる。出力信号 24 は、出力端子 21 の電圧を分圧したものでよく、また制御回路の電圧レベルにレベルダウンしたものでよく、様々な変更が可能である。また、スレッシュホールドレベルにおいても、無効電流の検出と同様に様々な変更が可能である。

【0026】

残存電圧の測定またはその有無の検出は、出力電圧の遮断と同期して行うことにより、出力に影響を与えることなく数マイクロ秒～数秒の短時間で可能となる。さらに、時定数の調整と電圧値を A/D コンバータ等を用いて数値化することにより、または、遮断から読み込みまでの時間を調整することにより、密着状態の把握が無効電流の測定と同様に可能である。

【0027】

本発明において無効電流の検出に使用される出力波形は、薬物を投与するための直流成分および容量性のインピーダンスを検出するための周波数成分を有するものである。検出手段としては、パルスの繰り返しによる電流を積分またはピークホールドするもの、あるいはワンショットのパルスにトリガーをかけてリアルタイムで行うもの等を用いることができる。また、インピーダンス検出を常に行う必要がない場合には、任意の時間で周波数成分を重畳し、容量のインピーダンスを検出してもよい。一方、残存電圧の検出に使用される間欠通電の出力波形としては、例えば直流通電において任意の間隔で通電を一時的に遮断したものを用いることができ、遮断直後の負荷側に残存した電圧値を観測することにより容量のインピーダンスが検出される。

【0028】

図 7 は、図 8 で示した無効電流検出用の回路を有するイオントフォレーシス用デバイスを示す図である。図において、31 は電池、32 は発光ダイオード (LED) の電流を制限する固定抵抗、33 は LED、34 は電源スイッチ、35 はブザー、36 はマイクロコンピュータ、37 は D/A コンバータ、38 は昇圧用

コイル、39はコイル駆動用トランジスタ、40は整流用ダイオード、41は整流用コンデンサ、42、43、44、48は電流を制限する固定抵抗、45、46、47は出力用トランジスタ、49は電流検出用固定抵抗、50はアナログスイッチ、51は電流蓄積用コンデンサ、52は放電用固定抵抗、53は電圧比較器である。

【0029】

次に、図を参照しながら本デバイスの基本的な動作について説明する。まず、マイクロコンピュータ36は、電源スイッチ34が押されることにより起動し、予めプログラムされたプログラムパターンにしたがって薬物の投与を開始する。マイクロコンピュータ36は、LED33を点灯させた後、電池31の電圧から昇圧電圧を得るためにトランジスタ39を発振させる。このトランジスタ39が発振すると、コイル38には逆起電力が発生し、コイル38で生じた逆起電力はダイオード40を経てコンデンサ41に蓄えられる。コンデンサ41に蓄えられた電圧は、マイクロコンピュータ36に制御されるトランジスタ45、46および47が逆位相で導通・非導通を繰り返すことにより、所定の周波数を有する矩形波のかたちで出力端子Aへ送出される。そして、出力端子A、Bの両端に負荷が接続されていれば、出力端子Bにおいて負荷のインピーダンスに応じた電流が流れ、固定抵抗49により電流に応じた電流波形が生じる。この時、正の電流波形のみをアナログスイッチ50でサンプルホールドし、コンデンサ51で平滑化して電圧比較器53の正の入力へ送出する。また、電圧比較器53の負の入力には、マイクロコンピュータ36の出力信号をD/Aコンバータ37でアナログ化した無効電流の下限値に相当するスレッシュホールドレベルが入力される。

【0030】

電圧比較器53は、この2つの入力を比較し、その結果をマイクロコンピュータ36に送出する。マイクロコンピュータ36は、電圧比較器53の出力信号が“H”レベルの時には導通が正常であると判断し、また出力信号が“L”レベルの時には導通が異常であると判断する。異常と判断した場合、LED33を点滅させ、かつブザー35を鳴らして使用者に警告を与える。更に、警告後、一定時間経過後も導通が改善されない時には出力を停止するとともに、ブザー35を鳴

らし、またLED33を消灯して、出力が停止したことを使用者に知らせる。このような一連の動作を行うことにより、使用者の安全性を確保する。

【0031】

図8は、マイクロコンピュータを用いた残存電圧検出用の回路を有するイオントフォレーシス用デバイスを示す図である。図において、54は電池、55はLEDの電流を制限する固定抵抗、56はLED、57は電源スイッチ、58はブザー、59はA/Dコンバータ内蔵のマイクロコンピュータ、60は昇圧用コイル、61はコイル駆動用トランジスタ、62は整流用ダイオード、63は整流用コンデンサ、64、65、66は電流を制限する固定抵抗、67、68は出力用トランジスタ、69、70は残存電圧を検出するための放電用固定抵抗、71は電流検出用固定抵抗、72は電流を制限する固定抵抗、73は電流蓄積用コンデンサ、74、75は増幅率調整用固定抵抗、76は電圧増幅器である。

【0032】

次に、図を参照しながら本デバイスの基本的な動作について説明する。まず、マイクロコンピュータ59は、電源スイッチ57が押されることで起動し、予めプログラムされたプログラムパターンにしたがって薬物の投与を開始する。マイクロコンピュータ59は、LED56を点灯させた後、電池54の電圧から昇圧電圧を得るためにトランジスタ61を発振させる。このトランジスタ61が発振すると、コイル60には逆起電力が発生し、コイル60で生じた逆起電力はダイオード62を経てコンデンサ63に蓄えられる。コンデンサ63に蓄えられた電圧は、マイクロコンピュータ59によるトランジスタ67の制御でトランジスタ68が導通することにより、出力端子Aへ送出される。

【0033】

ここで、トランジスタ68を不導通とすると、出力端子両端に負荷が接続されていれば、出力端子Aには残存電圧が生ずる。この残存電圧は、固定抵抗69、70で分圧されてマイクロコンピュータ59内のA/Dコンバータアナログ入力端子に入力される。マイクロコンピュータ59は、測定した電圧が所定値に達している時には導通が正常であると判断し、また所定値に達していない時には導通が異常であると判断する。異常と判断した場合、LED56を点滅させ、かつブ

ザー 58 を鳴らして使用者に警告を与える。更に、警告後、一定時間経過後も導通が改善されない時には、出力を停止するとともに、ブザーを鳴らし、また LED を消灯して、出力が停止したことを使用者に知らせる。このような一連の動作を行うことにより、使用者の安全性を確保する。

【0034】

また、出力制御手段として、直流のインピーダンスを流れる電流（薬物を投与するための電流）を所定値に保つための回路素子 71 ～ 76 から構成される定電流手段を用いると、過剰な電流が負荷に流れることがなくなり、さらに安全性が高まる。通常のイオントフォレーシス装置は、人体の適用部分に剥がれや浮きが生じた時には、適用部位に十分な薬物を投与できないばかりでなく、密着している部分に電流の集中を招き、そのことに起因した局所的な薬物の過剰投与および電気火傷を生じさせてしまうおそれがある。これに対して、本発明に係るイオントフォレーシス用デバイスでは、薬物投与のための通電経路が安定に確保されていることを確認しながら通電を行うものであり、万一、インピーダンス異常を検出した際には、使用者へ警告して改善を要求したり、場合によってはその出力を停止して使用者の安全性を確保することができる。

【0035】

【実施例】

（実施例 1）

イオントフォレーシス用デバイスが図 3 に示す出力電流検出回路を用いて構成され、出力電圧として、周波数 10 kHz、デューティ 50 % の矩形波を用い、0 V ～ 10 V の間を 2 V ステップで可変した。また、検出条件として、電流検出用固定抵抗 8 B を 1 k Ω 、電流蓄積用コンデンサ 12 を 0.1 μ F、放電用固定抵抗 13 を 1 M Ω 、電圧比較器 10 B のスレッシュホールドレベルを 0.1 V に調整した。本デバイスを備えたイオントフォレーシス装置を、陽極および陰極の経皮適用面積がそれぞれ 5 cm² となるようにして、使用した。

【0036】

（実施例 2）

実施例 1 に記載したイオントフォレーシス用デバイスと同じ構成で、出力電圧

として、周波数 10 kHz、デューティ 50% の矩形波を用い、5 V に調整した。また、検出条件として、電流検出用固定抵抗 8 B を 1 k Ω 、電流蓄積用コンデンサ 12 を 0.1 μ F、放電用固定抵抗 13 を 1 M Ω 、電圧比較器 10 B のスレッシュホールドレベルを出力電圧の 1/10 の 0.5 V に調整した。本デバイスを備えたイオントフォレーシス装置を、陽極および陰極の経皮適用面積がそれぞれ 5 cm² となるようにして、使用した。

【0037】

(実施例 3)

イオントフォレーシス用デバイスが図 5 に示す残存電圧検出回路を用いて構成され、出力部回路 19 からの直流電圧を 5 V に調整し、アナログスイッチ 20 を導通させて 5 V を出力端子 21 に送出した状態において、アナログスイッチ 20 を遮断した。また、検出条件として、電圧調整用固定抵抗 26 を 10 k Ω 、電圧調整用固定抵抗 27 を 90 k Ω とし、電圧比較器 25 のスレッシュホールドレベルを出力電圧の 9/10 の 4.5 V に調整した。本デバイスを備えたイオントフォレーシス装置を、陽極および陰極の経皮適用面積がそれぞれ 5 cm² となるようにして、使用した。

【0038】

(比較例 1)

イオントフォレーシス用デバイスが図 2 に示す出力電流検出回路を用いて構成される。この出力電流検出回路は、図のように、陰極側出力端子 7 A、電流検出用固定抵抗 8 A、回路グラウンド 9 A、及び電圧比較器 10 A を備え、電圧比較器 10 A から出力信号 11 A を得る。本例では、出力電圧として直流電圧を用い、0 V ~ 10 V の間で 2 V ステップで可変した。また、検出条件として、電流検出用固定抵抗 8 A を 1 k Ω 、電圧比較器 10 A のスレッシュホールドレベルを 0.1 V に調整した。本デバイスを備えたイオントフォレーシス装置を、陽極および陰極の経皮適用面積がそれぞれ 5 cm² となるようにして、使用した。

【0039】

(試験例 1)

実施例 1 および比較例 1 について、出力電圧に対する電圧比較器 10 A、10

Bの入力電圧、および出力信号 1 1 A、1 1 Bの出力状態を調べた結果を表 1 に示す。

【0 0 4 0】

【表 1】

出力電圧 (V)	実施例 1		比較例 1	
	入力電圧 (V)	導通検出	入力電圧 (V)	導通検出
0	0	×	0	×
2	0.19	○	0	×
4	0.43	○	0	×
6	0.69	○	0	×
8	0.97	○	0.03	×
10	1.24	○	0.12	○

【0 0 4 1】

ここで、出力信号（導通検出）は、“H”（○として記載）で導通が行われていると判断できたことを示し、“L”（×として記載）で導通が行われていないと判断できていないことを示す。表 1 に示されるように、実施例 1 では、出力電圧 2 V 以上で導通確認ができたのに対して、比較例 1 では、出力電圧 1 0 V で初めて導通確認ができたにすぎない。これにより実施例 1 は、比較例 1 に比べて回路の検出精度が高いことがわかる。

【0 0 4 2】

（試験例 2）

実施例 2 について、デバイスの経皮適用部分の剥がれ検出試験を、3 名の被験者に対して行った。その結果を表 2 に示す。

【0 0 4 3】

【表 2】

適用面積	被験者 1		被験者 2		被験者 3	
	電圧 (V)	剥がれ検出	電圧 (V)	剥がれ検出	電圧 (V)	剥がれ検出
0/10	0	L	0	L	0	L
2/10	0.17	L	0.17	L	0.18	L
4/10	0.29	L	0.30	L	0.31	L
6/10	0.39	L	0.40	L	0.41	L
8/10	0.47	L	0.48	L	0.48	L
10/10	0.53	H	0.55	H	0.56	H

【0044】

試験は、出力電圧を5Vとし、一方の適用面積が0/10～10/10に可変されるようにデバイスの経皮適用部分を徐々に剥がし、適用面積を変えた場合の電圧比較器10Bの入力電圧と出力信号11Bの出力状態を調べることにより行った。ここで、出力信号11B（剥がれ検出）は、“L”で導通が正常に行われていないと判断できたことを示し、“H”で導通が正常に行われていると判断できたことを示す。表2から、実施例2のイオントフォレーシス用デバイスでは、適用時に生じるわずかな剥がれでも検出可能であることがわかる。

【0045】

(試験例3)

実施例3について、試験例2と同様に剥がれ試験を行った。その結果を表3に示す。

【0046】

【表3】

適用面積	被験者1		被験者2		被験者3	
	電圧(V)	剥がれ検出	電圧(V)	剥がれ検出	電圧(V)	剥がれ検出
0/10	0	L	0	L	0	L
2/10	1.6	L	1.6	L	1.5	L
4/10	2.7	L	2.6	L	2.6	L
6/10	3.7	L	3.6	L	3.5	L
8/10	4.2	L	4.2	L	4.1	L
10/10	4.8	H	4.8	H	4.7	H

【0047】

試験は、出力電圧を5Vとし、一方の適用面積を0/10～10/10に可変し、アナログスイッチ20を遮断し、遮断1ms後の出力端子21の電圧と出力信号28の出力状態を調べることにより行った。ここで、出力信号28（剥がれ検出）は、“L”で導通が正常に行われていないと判断できたことを示し、“H”で導通が正常に行われていると判断できたことを示す。表3から、実施例3のイオントフォレーシス用デバイスでは、適用時に生じるわずかな剥がれでも検出可能であることがわかる。

【0048】

【発明の効果】

本発明によれば、導通状態を高精度に把握可能なイオントフォレーシス用デバイスを得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明に係るイオントフォレーシス装置の一例を示す断面概念図である。

【図 2】

出力電流検出回路の一例を示す図である。

【図 3】

出力電流検出回路の一例を示す図である。

【図 4】

(a) ～ (d) はそれぞれ各部の電圧波形または電流波形を示す図である。

【図 5】

残存電圧検出回路の一例を示す図である。

【図 6】

残存電圧検出回路の出力端子両端の電圧波形を示す図である。

【図 7】

無効電流検出用の回路を有するイオントフォレーシス用デバイスを示す図である。

【図 8】

残存電圧検出用の回路を有するイオントフォレーシス用デバイスを示す図である。

【符号の説明】

7 B 陰極側出力端子

8 B 電流検出用固定抵抗

9 B 回路グラウンド

1 0 B 電圧比較器

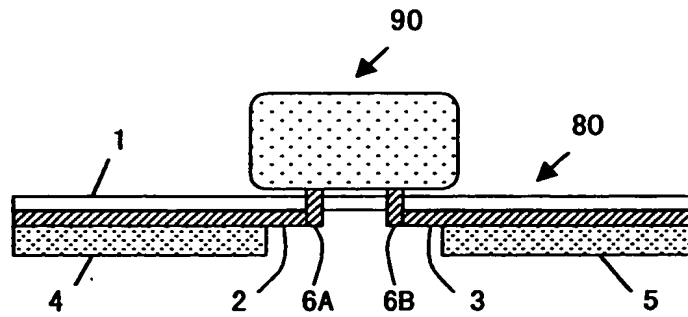
1 1 B 出力信号

1 2 電流蓄積用コンデンサ

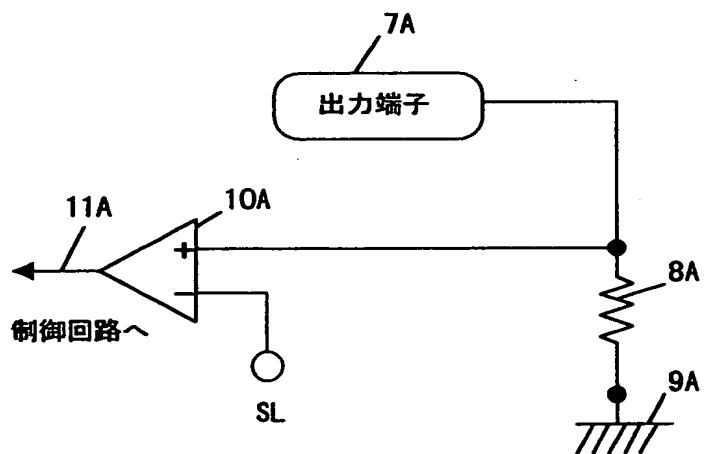
- 1 3 放電用固定抵抗
- 1 4 アナログスイッチ
- 1 8 出力電流信号
- S L スレッシュホルドレベル

【書類名】 図面

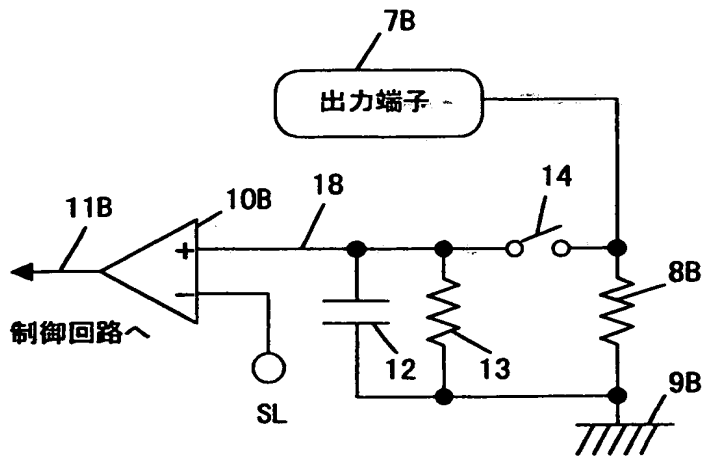
【図 1】



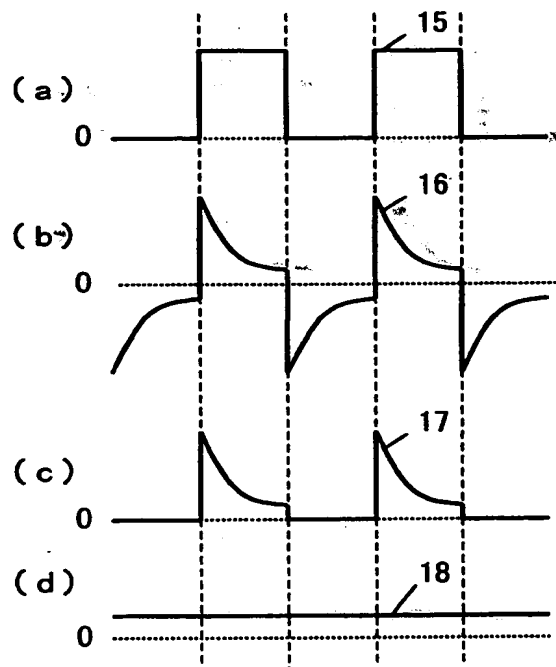
【図 2】



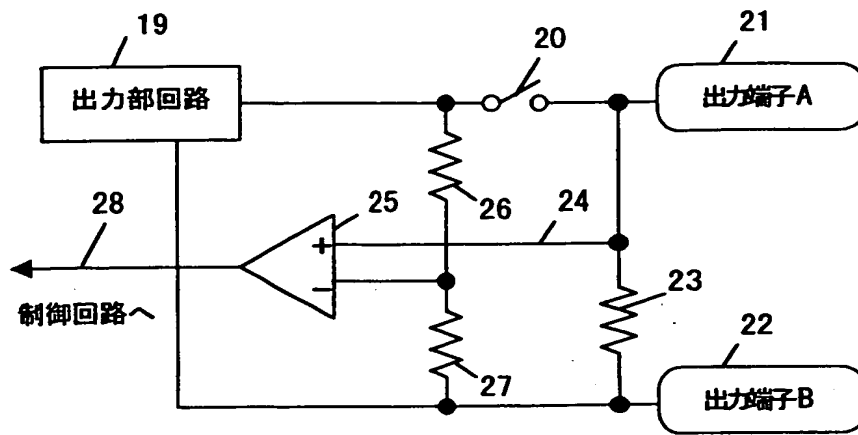
【図 3】



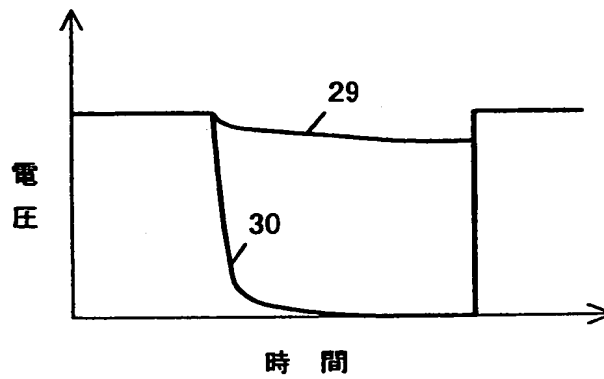
【図 4】



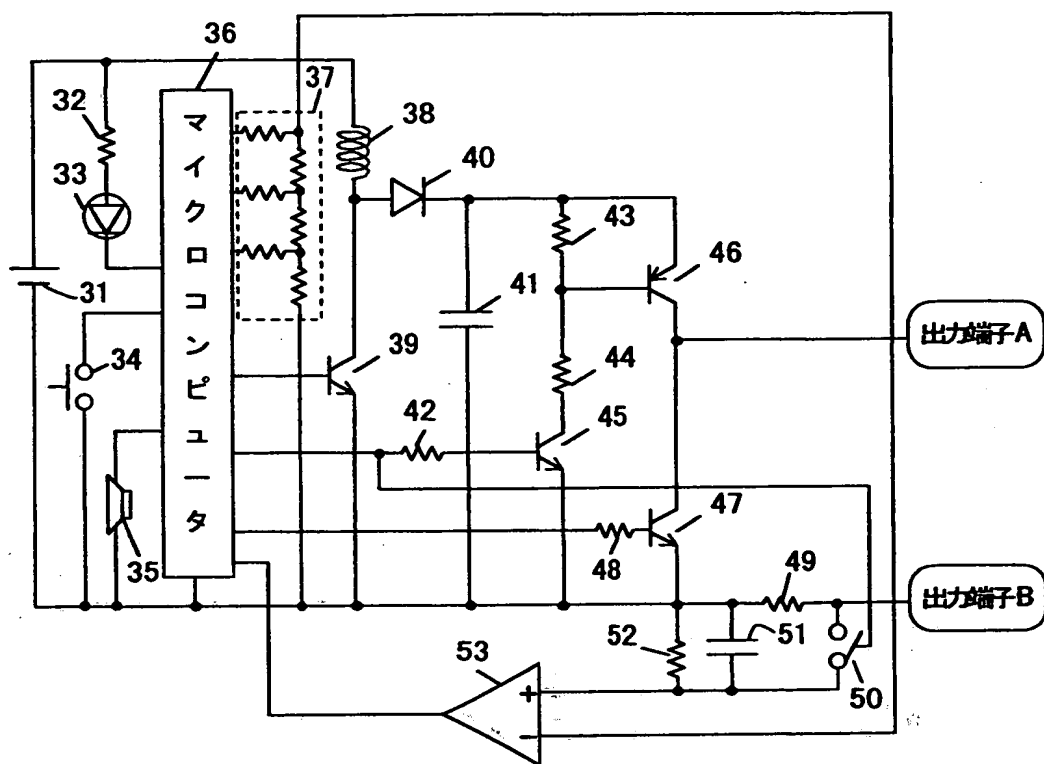
【図 5】



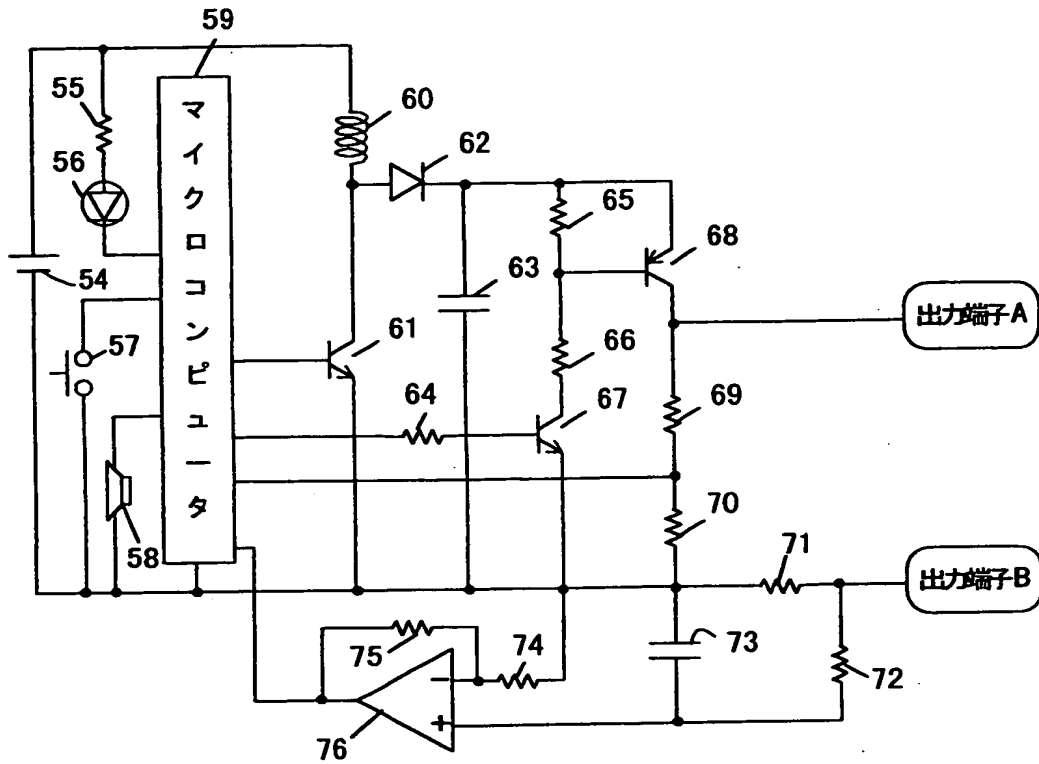
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 導通状態の把握を高精度に行い得るイオントフォレーシス用デバイスを提供する。

【解決手段】 経皮または経粘膜に蓄積された電気容量を検出するデバイスである。電圧比較器 10B は、皮膚または粘膜を流れる無効電流を示す出力電流信号 18 と、無効電流の下限值に相当する電圧値に予め調整されたスレッシュホールドレベル SL とを比較することにより、無効電流有無の検出を行う。出力電流信号 18 がスレッシュホールドレベル SL より高い時には、電圧比較器 10B からの出力信号 11B として“H”を出力し、制御回路へ導通状態が正常であることを知らせる。出力電流信号 18 がスレッシュホールドレベル SL より低い時には、電圧比較器 10B からの出力信号 11B として“L”を出力し、制御回路へ導通状態に何らかの異常があることを知らせる。

【選択図】 図 3

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第045696号
受付番号	59900160341
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 3月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 2月24日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000160522]

1. 変更年月日 1990年 9月13日
[変更理由] 新規登録
住 所 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
氏 名 久光製薬株式会社